

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 479 066 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG(21) Anmeldenummer: **91116027.3**(51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/08, A61K 31/07**(22) Anmeldetag: **20.09.91**(30) Priorität: **02.10.90 DE 4031094**(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.04.92 Patentblatt 92/15(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
W-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: **End, Lutz, Dr.**
Tannhaeuser Ring 103-105
W-6800 Mannheim 24(DE)
Erfinder: **Horn, Dieter, Dr.**
Schroederstrasse 69
W-6900 Heidelberg(DE)
Erfinder: **Lueddecke, Erik, Dr.**
Thomas-Mann-Strasse 27
W-6704 Mutterstadt(DE)
Erfinder: **Schnelder, Joachim U., Dr.**
Plauserstrasse 17
W-6719 Welsenheim(DE)
Erfinder: **Hoppe, Peter Paul, Dr.**
Am Hauenstein 13
W-6706 Wachenheim(DE)
Erfinder: **Rensmann, Friedrich-Wilhelm, Dr.**
Philipp-Fauth-Strasse 6
W-6702 Bad Duerkheim(DE)

(54) **Verfahren zur Herstellung von stabilen injizierbaren beta-Carotin-Solubilisaten.**

(57) Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von β -Carotin-Solubilisaten durch kurzzeitiges Erhitzen von β -Carotin zusammen mit einem Emulgator bis zur Lösung, schnelle Abkühlung der homogenen Lösung auf unter 100 °C durch Zugabe von Wasser und anschließende Einstellung der gewünschten Endkonzentrationen an β -Carotin, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine auf 20 bis 80 °C vorgewärmte Suspension von 1 bis 40 Gew.-% β -Carotin in einem Emulgator durch eine in einem Wärmeträgeröl befindliche Heizschlange pumpt, wobei die Temperatur in dem Solubilisierungsgemisch 120 bis 180 °C und die Verweilzeit 10 bis 300 Sekunden beträgt, und die homogene Lösung in einer Mischkammer mit solchen Mengen Wasser von 10 bis 80 °C turbulent vermischt, daß ein Solubilisat mit 0,5 bis 6 Gew.-% β -Carotin entsteht, das gegebenenfalls auf die gewünschte Endkonzentration weiter verdünnt wird.

EP 0 479 066 A2

Die Erfindung betrifft die kontinuierliche Herstellung von β -Carotin-Solubilisaten durch ein Mischkammerverfahren.

Nach einem in EP-B-055 817 beschriebenen Batch-Verfahren gelingt die Herstellung einer wäßrigen β -Carotin-Injektionslösung unter Verwendung eines Emulgators. Dazu wird der Emulgator auf 170 bis 180°C erhitzt und β -Carotin in die Schmelze eingetragen, wobei das β -Carotin unter teilweiser Isomerisierung in Lösung geht. Nach einer Verweilzeit von ca. 6 Minuten wird die Schmelze auf 95°C abgekühlt und sodann Wasser zunächst tropfenweise eingetragen und das Produkt schließlich auf einen Wirkstoffgehalt von 4,5 % mit Wasser eingestellt. Der Emulgator-Gehalt beträgt in der Regel ca. 25 %.

Wegen der Schwerlöslichkeit des β -Carotins muß das Solubilisat eine ausreichende Stabilität gegen Rekristallisation im Lagertest aufweisen, die durch ein optimales Isomerenverhältnis gewährleistet wird. Die Herstellung eines spezifikationsgerechten Produktes setzt daher die gezielte Steuerung der Isomerisierungsreaktion voraus. Dies ist in dem beschriebenen Batch-Prozeß nur schwer erreichbar.

Es bestand daher die Aufgabe, ein kontinuierliches Herstellungsverfahren mit gezielter Steuerung der Isomerisierungsreaktion vorzuschlagen.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von β -Carotin-Solubilisaten (durch kurzzeitiges Erhitzen von β -Carotin zusammen mit einem Emulgator bis zur Lösung, schnelle Abkühlung der homogenen Lösung auf unter 100°C durch Zugabe von Wasser und anschließende Einstellung der gewünschten Endkonzentration an β -Carotin) indem man eine auf 20 bis 80°C vorgewärmte Suspension von 1 bis 40 Gew.-% β -Carotin in einem Emulgator durch eine in einem Wärmeträgeröl befindliche Heizschlange pumpt, wobei die Temperatur in dem Solubilisierungsgemisch 120 bis 180°C und die Verweilzeit 10 bis 300 Sekunden beträgt und die homogene Lösung in einer Mischkammer, ggf. unter einem auf 10 - 50 bar erhöhten Druck mit solchen Mengen Wasser von 10 bis 80°C turbulent vermischt, daß eine schnelle Abkühlung der homogenen Lösung auf unter 100°C erfolgt und ein Solubilisat mit 0,5 bis 6 Gew.-% β -Carotin entsteht, das gegebenenfalls auf die gewünschte Endkonzentration weiter verdünnt wird.

Die Mischkammer kann in Form eines T ausgebildet sein, in der das Wasser auf die β -Carotinlösung in einem Winkel von ungefähr 180° auftritt. Ausschlaggebend für die Formgebung der Mischkammer ist, daß eine turbulente Durchmischung der homogenen Lösung und der wäßrigen Phase gewährleistet ist.

Als Emulgatoren kommen an sich bekannte nicht-ionogene Emulgatoren mit einem HLB-Wert (vgl. H.P. Fiedler, Lexikon der Pharmazie, Kosmetik und angrenzenden Gebiete, 1971, Seiten 263 - 270, besonders Seiten 267-269) von 12 bis 16 in Betracht, insbesondere ethoxylierte Triglyceride von Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, die 20 bis 60 Oxethyleinheiten enthalten oder ethoxylierte Sorbitanfettsäureester mit etwa 20 Oxethyleinheiten oder ethoxylierte Monohydroxifettsäuren mit 14 bis 17 Oxethyleinheiten, wie sie in der DE-OS 29 11 241 beschrieben sind. Derartige Emulgatoren heißen auch Solubilisatoren, weil sie sich in Wasser lösen und dadurch als Lösungsvermittler für lipophile Substanzen wirken, indem diese in micellarer Lösung gehalten werden. Mizellare Lösungen zeichnen sich durch Transparenz und Klarheit aus. Sie können charakterisiert werden durch die Angabe der Teilchengröße der Mizellen, bestimmt durch quasi-elastische Lichtstreuung. Entsprechende Durchmesser liegen zwischen 10 und 100 nm, je nach verwendetem Solubilisator und Wirkstoffgehalt.

Als besonders geeignete nicht-ionogene Emulgatoren seien beispielsweise genannt: Glycerinpolyoxethylenglycolricinoleat, Glycerinpolyoxethylenglykoxystearat, Polyoxethylen(20)-sorbitanmonooleat, Polyoxethylen(20)sorbitanmonostearat und Monohydroxystearinsäure mit 15 Oxethyleinheiten.

Bei der Herstellung der Solubilisate führt man das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise mit einer Apparatur, wie sie in Fig. 1 schematisch dargestellt ist, wie folgt durch:

Die Apparatur gliedert sich in die Teile I, II und III. Teil II ist der Hochtemperaturabschnitt, während in den Teilen I und III die Temperaturen weniger als 80°C betragen.

Im Gefäß (1) wird eine Suspension von β -Carotin in dem ausgewählten Emulgator in einer Konzentration von 1 - 40 Gew.-%, bevorzugt 10 - 30 %, gegebenenfalls unter Zusatz von 0,1 bis 10 % Antioxidantien, vorgelegt. Die Temperatur der Suspension wird auf 20 bis 80°C eingestellt, bevorzugt auf 60 - 70°C. Über die Pumpe (2) wird die Wirkstoff-Suspension kontinuierlich der Heizschlange (3) zugeführt. Diese befindet sich in einem geheizten Wärmeträgeröl. Die Förderleistung der Pumpe (2), die Länge der Heizschlange (3) und die Temperatur des Wärmeträgeröls werden so aufeinander abgestimmt, daß die Verweilzeit der Suspension in der Heizschlange zwischen 10 sek und 300 sek (bevorzugt 60 sek) bei einer an der Meßstelle (9) gemessenen Temperatur von 120 bis 180°C beträgt. In dieser Verweilzeit löst sich das β -Carotin unter gleichzeitiger Isomerisierung in dem Solubilisator auf. Nach Austritt aus der Heizschlange wird die jetzt vorliegende Lösung in der Mischkammer (6) mit der durch die Pumpe (5) aus dem Behälter (4) ebenfalls in die Mischkammer geförderte Wasserphase turbulent gemischt. In der Mischkammer bildet sich

die mizellare β -Carotin-Lösung aus. Die Temperatur der Wasserphase liegt zwischen 10 und 80 °C, bevorzugt bei 25 °C. Die Wasserphase kann ein Konservierungsmittel, beispielsweise Benzylalkohol, in Konzentrationen zwischen 0,5 und 5 %, bezogen auf das Endprodukt enthalten. Die Temperatur des Solubilisats nach der Mischkammer wird an der Meßstelle (10) gemessen, sie liegt zwischen 40 und 80 °C. Über den auf 10 - 50 bar eingestellten Druckbegrenzer (7) wird das Produkt in den Behälter (8) ausgetragen. Der Wirkstoffgehalt ergibt sich aus den jeweils gewählten Konzentrationen und Mengenströmen, er liegt in der Regel zwischen 0,5 und 6 %, bevorzugt bei 4 %.

Als übliche Antioxidantien, die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mitverwendet werden können, seien beispielsweise genannt: Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol und d,l- α -Tocopherol. Die Antioxidantien verwendet man im allgemeinen in Mengen von 10 bis 20 Gew.-%, bezogen auf eingesetztes β -Carotin.

Ferner verwendet man zweckmäßigerweise an sich bekannte und zugelassene Konservierungsmittel, wie β -Phenyl-ethylalkohol, β -Phenoxy-ethylalkohol und Benzylalkohol, insbesondere Benzylalkohol.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es, β -Carotinsolubilisat herzustellen, die hervorragend stabile Injektionslösungen ergeben. Die injizierbaren β -Carotinsolubilisate haben eine höhere Bioverfügbarkeit als oral verabreichtes β -Carotin. Die höhere Bioverfügbarkeit ist gekennzeichnet durch maximale β -Carotin-Blutspiegel, die z.B. bei Pferden, Rindern und Schweinen um 1 - 2 Zehnerpotenzen höher liegen als nach oraler Verabreichung. Durch Injektion von β -Carotinsolubilisaten kann bei landwirtschaftlichen Nutztieren wie Pferden, Rindern, Schweinen und Kaninchen die Fruchtbarkeit verbessert werden, indem der Prozentsatz trächtiger Tiere erhöht wird und mehr Jungtiere geboren werden.

Durch Wahl der Lösungstemperatur und der Verweilzeit kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die thermische Isomerisierung gezielt gesteuert und somit ein Isomerenverhältnis eingestellt werden, das für Lagerstabilität und biologische Wirksamkeit optimal ist.

Beispiel

In einer beheizten Vorlage wurde bei einer Temperatur von 70 °C eine Suspension von X g β -Carotin (vgl. Tabelle) in 250 g 13-Hydroxystearinsäureethoxylat und 10 g Butylhydroxytoluol vorgelegt. Diese Suspension wurde mittels Hochdruckpumpe (2) bei einem Durchsatz von 2 l/h der in ein Ölbad eingetauchten Heizschlange zugeführt. Bei einem inneren Durchmesser von 2 mm und einer Länge von 3 m, 6 m bzw. 12 m wurden bei Wärmeträgeröl-Temperaturen von ca. 160 °C Verweilzeiten von 17, 34 bzw. 68 Sekunden eingestellt. Diese Zeiten reichten in allen Fällen aus, um das β -Carotin in dem Emulgator zu lösen. Nach den genannten Verweilzeiten in der Heizschlange trat die β -Carotin-Lösung in eine T-förmige Mischkammer ein, in der unter einem Mischungswinkel von 180 ° über die Hochdruckpumpe (5) 690 g VE-Wasser bei einem Durchsatz von 5 l/h turbulent zugemischt wurden. Bei einem Druck von 25 bar wurde das Produkt über ein Druckbegrenzer-Ventil ausgetragen. In allen Fällen wurde eine dunkelrot gefärbte, mizellare β -Carotin-Lösung erhalten. Die Produkttemperatur lag bei 60 °C. Der Wirkstoffgehalt, lag je nach Fahrweise zwischen 4,3 und 5,5 %. Durch quasi-elastische Lichtstreuung wurden bei den Solubilisaten Mizellendurchmesser von 20 - 30 nm gemessen.

Alle Versuchsparameter und Meßdaten, einschließlich der ermittelten Isomerenverhältnisse, sind in der Tabelle dargestellt.

Tabelle

Vers.-Nr.	β -Carotin- Einwaage	Heizschlange Länge [m]	Verweilzeit [sec]	Temperaturen	
				Lösung T_L [°C]	Solubilisat T_S [°C]
1	50	3	17	158	58
2	50	12	68	153-160	57
3	42,5	12	68	150	60
4	42,5	3	17	159	60
5	42,5	6	34	169	61
6	50	6	34	162	64

Tabelle (Forts.)

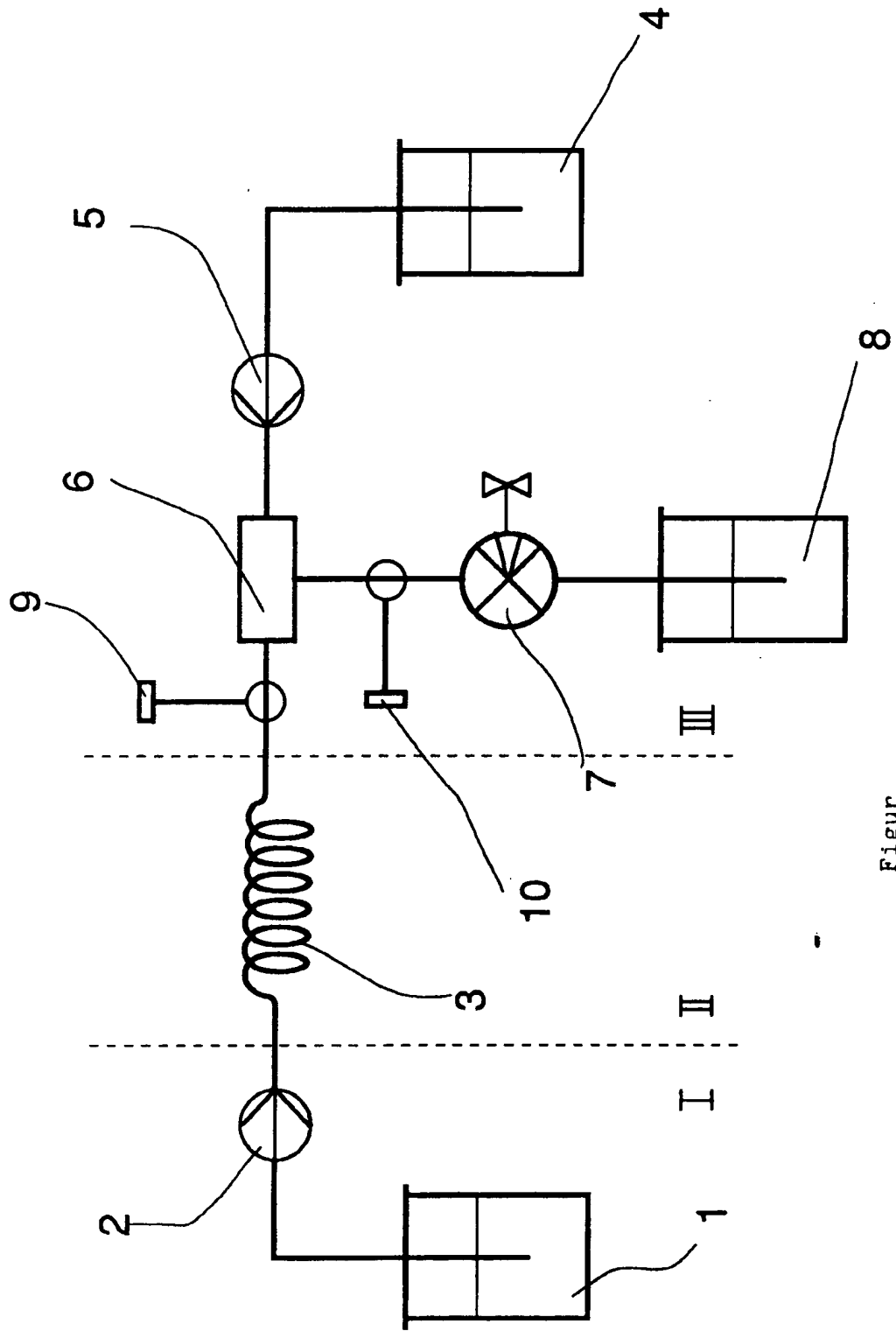
Vers.-Nr.	β -Carotin- gehalt [Gew.-%]	Mizell- größe [nm]	Charakterisierung des Solubilisats			
			pH	all-trans [% *)]	13-cis [% *)]	9-cis [% *)]
1	4,9	30+25 %	7,0	66,4	18,1	4,1
2	4,5	21+30	6,9	36,9	21,7	22,5
3	4,3	20+22	7,0	38,0	20,7	21,9
4	4,5	20+22	6,7	56,6	23,2	5,3
5	4,6	21+20	7,0	50,6	17,5	16,4
6	5,5	22+28	6,7	wie Versuch Nr. 5		

*) Flächen-% HPLC bei 450 nm

Patentansprüche

- Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von β -Carotin-Solubilisaten durch kurzzeitiges Erhitzen von β -Carotin zusammen mit einem Emulgator bis zur Lösung, schnelle Abkühlung der homogenen Lösung auf unter 100 °C durch Zugabe von Wasser und anschließende Einstellung der gewünschten Endkonzentrationen an β -Carotin, dadurch gekennzeichnet, daß man eine auf 20 bis 80 °C vorgewärmte Suspension von 1 bis 40 Gew.-% β -Carotin in einem Emulgator durch eine in einem Wärmeträgeröl befindliche Heizschlange pumpt, wobei die Temperatur in dem Solubilisierungsgemisch 120 bis 180 °C und die Verweilzeit 10 bis 300 Sekunden beträgt, und die homogene Lösung in einer Mischkammer mit solchen Mengen Wasser von 10 bis 80 °C turbulent vermischt, daß ein Solubilisat mit 0,5 bis 6 Gew.-% β -Carotin entsteht, das gegebenenfalls auf die gewünschte Endkonzentration weiter verdünnt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischkammer ungefähr die Form eines T hat, in der das Wasser in einem Winkel von ca. 180° auf die heiße β -Carotinlösung trifft.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen nicht-ionogenen Emulgator verwendet, der einen HLB-Wert von 12 bis 16 aufweist.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als nicht-ionogenen Emulgator ethoxilierte Monohydroxistearinsäure mit 15 Oxethyleinheiten verwendet.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die homogene Lösung mit dem Wasser in der Mischkammer bei einem auf 10 bis 50 bar erhöhten Druck turbulent vermischt.
6. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man hierbei ein Antioxidans mitverwendet.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Antioxidans Butylhydroxitoluol, Butylhydroxianisol oder d,l- α -Tocopherol in Mengen von 10 bis 20 Gew.-%, bezogen auf β -Carotin, verwendet.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Konservierungsmittel mitverwendet.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Konservierungsmittel Benzylalkohol verwendet.



Figur

PTO 2001-0355

European
0,479,066

PROCESS FOR PRODUCING STABLE INJECTABLE
BETA-CAROTENE SOLUBILIZATES
[Verfahren zur Herstellung von stabilen injizierbaren
beta-Carotin-Solubilisaten]

Lutz End et al

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. November 2000

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

<u>Country</u>	:	Europe
<u>Document No.</u>	:	0,479,066
<u>Document Type</u>	:	Patent application
<u>Language</u>	:	German application
<u>Inventor</u>	:	Lutz End, Dieter Horn, Erik Jueddecke, Joachim Schneider, Peter Paul Hoppe, and Friedrich- Wilhelm Rensmann
<u>Applicant</u>	:	BASF Aktiengesellschaft
<u>IPC</u>	:	A61K 9/08
<u>Application Date</u>	:	20 September 1991
<u>Publication Date</u>	:	08 April 1992
<u>Foreign Language Title</u>	:	Verfahren zur Herstellung von stabilen injizierbaren beta- Carotin-Solubilisaten
<u>English Title</u>	:	PROCESS FOR PRODUCING STABLE INJECTABLE BETA-CAROTENE SOLUBILIZATES

Process for Producing Stable Injectable Beta-Carotene

/1¹

Solubilizates

Process for the continuous production of β -carotene solubilizates via short-term heating up to solution of β -carotene together with an emulgator, rapid cooling of the homogeneous solution up to under 100°C by adding water, and additionally setting the desired end concentrations of β -carotene, which is characterized in that a suspension of 1 to 40 percent by weight β -carotene in an emulgator which is preheated to between 20 and 80°C is pumped through a heating coil placed in heat transfer oil, wherein the temperature in the solubilization mixture amounts to between 120 and 180°C and the delay time amounts to between 10 and 300 seconds, and the homogeneous solution is turbulently mixed in a mixing chamber with such quantities of water at 10 to 80° that a solubilizate with 0.5 to 6 percent by weight β -carotene is produced, which if necessary can be further diluted to the desired final concentration.

/2

The invention concerns the continuous production of β -carotene solubilizates via a mixing chamber process.

According to a batch process described in European patent publication EP-B-055,817, the production of an aqueous β -carotene injection solution is achieved by using an emulgator. For this purpose, the emulgator is heated up to between 170

¹Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

and 180°C and β -carotene is introduced into the melt, wherein β -carotene goes into solution under partial isomerization. After a delay time of approx. 6 minutes, the melt is cooled to 95°C and water is then introduced at first dropwise and the product is finally set to an additive content of 4.5% with water. The emulgator content amounts, as a rule, to approx. 25%.

Due to the difficulty in dissolving β -carotene, the solubilizate must have a sufficient stability against recrystallization in the storage test, which is ensured via an optimal isomer ratio. The production of a product according to specifications presupposes therefore the targeted control of the isomerization reaction. This is only achieved with difficulty in the described batch process.

The object was therefore to propose a continuous production process with targeted control of the isomerization reaction.

This object was attained according to the invention with the process for continuous production of β -carotene solubilizates (via short-term heating up to solution of β -carotene together with an emulgator, a rapid cooling of the homogeneous solution to under 100°C by adding water, and additionally setting the desired final concentration of β -carotene) in that a solution preheated to between 20 and 80°C of 1 to 40 percent by weight β -carotene in an emulgator is pumped through a heating coil placed in heat transfer oil,

wherein the temperature in the solubilization mixture amounts to between 120 and 180°C and the delay time amounts to between 10 and 300 seconds and the homogeneous solution is turbulently mixed in a mixing chamber, if necessary under a pressure increased to between 10 and 50 mbar with such quantities of water at 10 to 80°C that a rapid cooling of the homogeneous solution to under 100°C takes place and solubilizate with 0.5 to percent by weight β -carotene is produced, which if necessary can be further diluted to the desired final concentration.

The mixing chamber can be configured in the form of a T, in which the water reaches the β -carotene solution at an angle of approximately 180°. It is very important in the configuration of the mixing chamber that a turbulent thorough mixing of the homogeneous solution and the aqueous phase is ensured.

As emulgators can be considered known non-ionogenic emulgators with an HLB value (compare with H.P. Fiedler, Dictionary of Pharmacy, Cosmetic, and Related Fields, 1971, pages 263-270, especially pages 267-269) of 12 to 16, especially ethoxylated triglycerides of fatty acids with 12 to 18 carbon atoms, which contain 20 to 60 oxyethylene units or ethoxylated sorbitan fatty acid ester with about 20 oxyethylene units or ethoxylated monohydroxy fatty acids with 14 to 17 oxyethylene units, as described in German patent publication DE-OS 2,911,241. Such emulgators are also called

solubilizers, because they dissolve in water and are therefore effective as solution promoters for lipophilic substances in that these are held in micellar solution. The micellar solutions are characterized by their transparency and clarity. They can be characterized by providing the particle size of the micelles, determined via quasi-elastic light dispersion. The corresponding diameters lie between 10 and 100 nm, depending upon the utilized solubilizer and additive content.

As particularly suitable non-ionogenic emulgators are mentioned, for example: glycerin polyoxethylene glycolricinoleate, glycerin polyoxethylene glycoloxystearate, polyoxethylene-(20)-sorbitan monooleate, polyoxyethylene-(20)-sorbitan monostearate, and monohydroxy stearinic acid with 15 oxethylene units.

In the production of the solubilizates, the process according to the invention is carried out, for example, with an apparatus as the one shown schematically illustrated in Fig. 1, as follows:

The apparatus is structured into parts I, II, and III. Part II is the high-temperature section, while in parts I and II the temperatures amount to less than 80°C.

In the container (1) is placed a suspension of β -carotene in the selected emulgator in a concentration of 1-40 percent by weight, preferably 10-30 percent by weight, if necessary, while adding 0.1 to 10% antioxidants. The temperature of the suspension is set to between 20 and 80°C, preferably to

between 60-70°C. Via the pump (2), the additive suspension is continuously fed to the heating coil (3). The same is located in a heated heat transfer oil. The rated flow of the pump (2), the length of the heating coil (3), and the temperature of the heat transfer oil are adjusted to each other so that the delay time of the suspension in the heating coil amounts to between 10 seconds to 300 seconds (preferably 60 seconds) with a temperature measured at a measuring point (9) which amounts to between 120 and 180°C. In this delay time, the β -carotene dissolves under simultaneous isomerization in the solubilizer. After leaving the heating coil, the solution available is now turbulently mixed in the mixing chamber (6) with the aqueous phase also conveyed via the pump (5) from the container (4) into the mixing chamber. In the mixing chamber forms the micellar β -carotene solution. The temperature of /3 the aqueous phase lies at between 10 and 80°C, preferably at 25°C. The aqueous phase can contain a preservative, for example, benzyl alcohol, in concentrations of between 0.5 and 5% with respect to the final product. The temperature of the solubilizate is measured after the mixing chamber at the measuring point (10), it lies between 40 and 80°C. Via the pressure limiter (7) set to 10-50 bar, the product is deposited in the container (8). The additive content results from the selected concentrations and quantity flows, it lies as a rule between 0.5 and 6%, preferably 4%.

As usual antioxidants, which can also be used in the process according to the invention, are mentioned, for example: butylhydroxy toluol, butylhydroxy anisole, and d,l- α -tocopherol. The antioxidants are used generally in quantities of 10 to 20 percent by weight with respect to the used β -carotene.

Preservatives which are known per se and approved such as, for example, β -phenyl-ethyl alcohol, β -phenoxy-ethyl alcohol and benzyl alcohol, especially benzyl alcohol, are also used.

With the process according to the invention it is achieved to produce β -carotene solubilizates which result in stable injection solutions. The injectable β -carotene solubilizates have a higher bioavailability than orally administered β -carotene. The higher bioavailability is characterized by maximal β -carotene blood levels, which are higher by 1-2 to the tenth power than after oral administration, for example, in horses, cattle, and pigs. With the injection of β -carotene solubilizates can be improved the fertility of agriculturally useful animals such as horses, cattle, pigs, and rabbits in that the percentage of pregnant animals is increased and more young animals are born.

By selecting the solution temperature and the delay time, the thermal isomerization can be controlled in a targeted manner with the process according to the invention and, in

this way, an isomer ratio can be set, which is optimal for the storage stability and biologic effectiveness.

Example

In a heated receiver was placed at a temperature of 70°C a suspension of X g β -carotene (compare with the table) in 250 g 13-hydroxy stearinic acid ethoxylate and 10 g butylhydroxy toluol. This suspension was fed via a high pressure pump (2) at a flow rate of 2 l/h to the heating coil submerged in an oil bath. With an inner diameter of 2 mm and a length of 3 m, 6 m, or 12 m, set at heat transfer oil temperatures of about 160°C, delay times of 17, 34, or 68 seconds. These times were sufficient in all cases to dissolve the β -carotene in the emulgator. After the mentioned delay times in the heating coil, the β -carotene solution passed into the T-shaped mixing chamber, in which, at a mixing angle of 180°, 690 g VE water were turbulently mixed in via a high pressure pump (5) at a flow rate of 5 l/h. The product was extracted via a relief valve at a pressure of 25 bar. In all cases was obtained a dark-red colored micellar β -carotene solution. The product temperature lay at 60°C. The additive content lay, depending upon the procedure, at between 4.3 and 5.5%. Via quasi-elastic light dispersion were measured in the solubilizate micelle diameters of between 20 and 30 nm.

All the test parameters and measuring data, including the determined isomer ratios, are shown in the table.

Keys for Tables

/4

1. Table
2. Test No.
3. β -Carotene Weighing
4. Heating Coil
5. Length
6. Delay Time
7. Temperature
8. Solution
9. Solubilizate

1. Table (continuation)
2. Test No.
3. β -Carotene Content (% by weight)
4. Micelle Size (nm)
5. Characterization of the Solubilizate
6. Isomer Content
7. as Test No. 5
8. * Surface-% HPLC with 450 nm

/5

Patent Claims

1. Process for continuously producing β -carotene solubilizates via short-term heating β -carotene up to solution together with an emulgator, a rapid cooling of the homogeneous solution up to under 100°C by adding water, and additionally setting the desired final concentrations of β -carotene, characterized in that a

suspension of 1 to 40 percent by weight β -carotene in an emulgator which is preheated to between 20 and 80°C is pumped through a heating coil placed in heat transfer oil, wherein the temperature in the solubilization mixture amounts to between 120 and 180°C and the delay time amounts to between 10 and 300 seconds, and the homogeneous solution is turbulently mixed in a mixing chamber with such quantities of water at 10 to 80° that a solubilizate with 0.5 to 6 percent by weight β -carotene is produced, which if necessary can be further diluted to the desired final concentration.

2. Process according to claim 1, characterized in that the /6 mixing chamber has approximately the shape of a T, in which the water reaches the hot β -carotene solution at an angle of approx. 180°.
3. Process according to claim 1, characterized in that a non-ionogenic emulgator is used, which has an HLB value of 12 to 16.
4. Process according to claim 1, characterized in that as non-ionogenic emulgator is used ethoxylated monohydroxy stearinic acid with 15 oxethylene units.
5. Process according to claim 1, characterized in that the homogeneous solution with the water is turbulently mixed in the mixing chamber at a pressure increased up to between 10 to 50 bar.

6. Process according the claims 1 to 5, characterized in that an antioxidant is also used.
7. Process according to claim 1, characterized in that as antioxidants are used butylhydroxy toluol, butylhydroxy anisole, or d,l- α -tocopherol in quantities of 10 to 20 percent by weight with respect to the β -carotene.
8. Process according to claims 1 to 6, characterized in that a preservative is also used.
9. Process according to claim 8, characterized in that benzyl alcohol is used as preservative.

① Tabelle

② Vers.-Nr.

③ β -Carotin-
Einwaage

④ Heizschlange
⑤ Länge ⑥ Verweilzeit

⑦ Temperaturen
⑧ Lösung ⑨ Solubilisat
 T_L T_S

[g]

[m]

[sec]

[°C]

[°C]

1 2 3 4 5 6

50 50 42,5 42,5 42,5 50

3 12 12 3 6 6

17 68 68 17 34 34

158 153-160 150 159 169 162

58 57 60 60 61 64

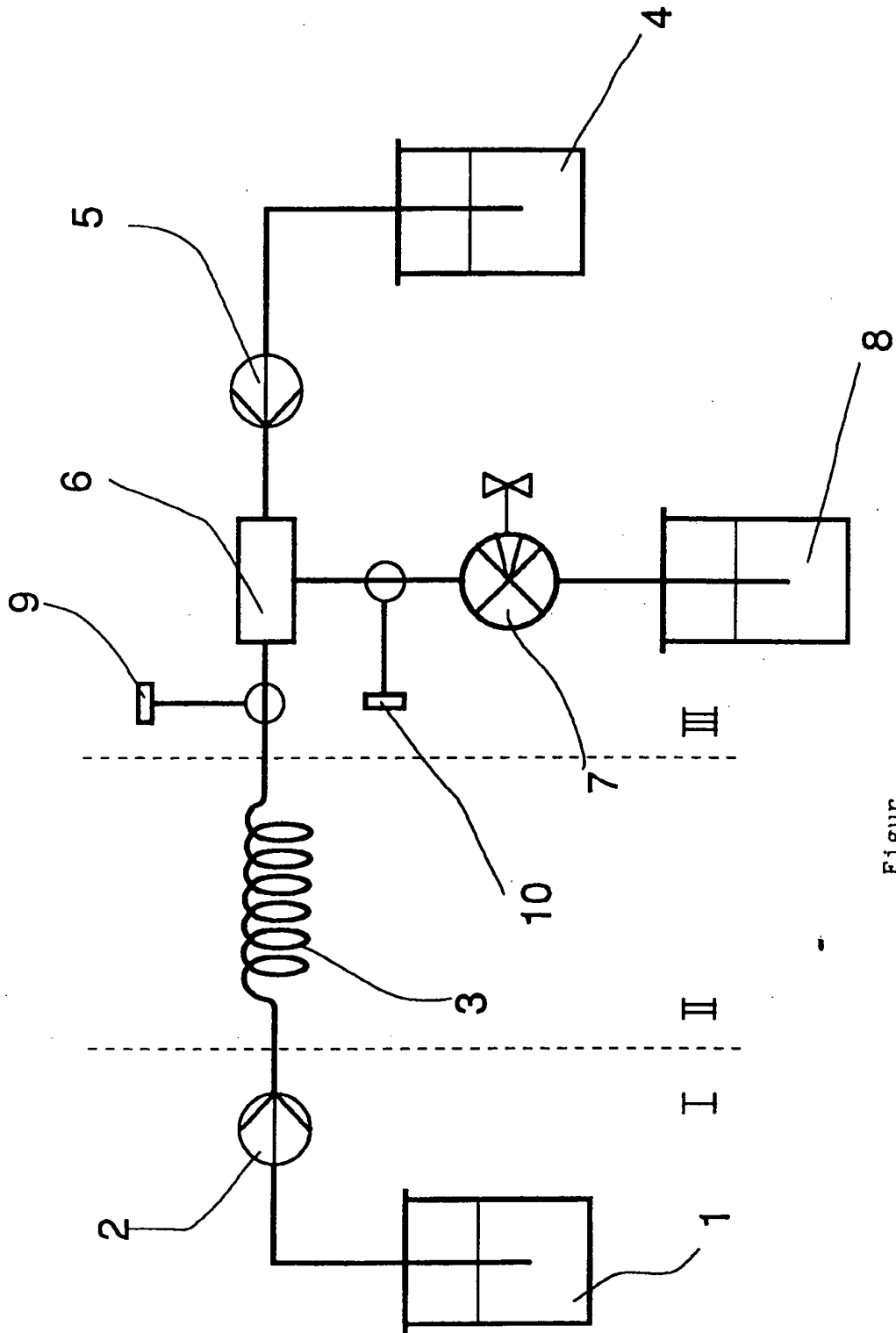
① Tabelle (Forts.)

② Vers.-Nr.	③ β -Carotin- gehalt [Gew.-%]	④ Mizell- größe [nm]	pH	⑤ Charakterisierung des Solubilisats		
				all-trans [% *]	13-cis [% *]	9-cis [% *]
1	4,9	30+25 %	7,0	66,4	18,1	4,1
2	4,5	21+30	6,9	36,9	21,7	22,5
3	4,3	20+22	7,0	38,0	20,7	21,9
4	4,5	20+22	6,7	56,6	23,2	5,3
5	4,6	21+20	7,0	50,6	17,5	16,4
6	5,5	22+28	6,7	⑦ wie Versuch Nr. 5		

*) Flächen-% HPLC bei 450 nm

Patentansprüche

- Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von β -Carotin-Solubilisaten durch kurzzeitiges Erhitzen von β -Carotin zusammen mit einem Emulgator bis zur Lösung, schnelle Abkühlung der homogenen Lösung auf unter 100°C durch Zugabe von Wasser und anschließende Einstellung der gewünschten Endkonzentrationen an β -Carotin, dadurch gekennzeichnet, daß man eine auf 20 bis 80°C vorgewärmte Suspension von 1 bis 40 Gew.-% β -Carotin in einem Emulgator durch eine in einem Wärmeträgeröl befindliche Heizschlange pumpt, wobei die Temperatur in dem Solubilisierungsgemisch 120 bis 180°C und die Verweilzeit 10 bis 300 Sekunden beträgt, und die homogene Lösung in einer Mischkammer mit solchen Mengen Wasser von 10 bis 80°C turbulent vermischt, daß ein Solubilisat mit 0,5 bis 6 Gew.-% β -Carotin entsteht, das gegebenenfalls auf die gewünschte Endkonzentration weiter verdünnt wird.



Figur